



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Respiratory insufficiency with preserved diaphragmatic function in amyotrophic lateral sclerosis. (筋萎縮性側索硬化症 (ALS) にみられる横隔膜機能が保持されたままの呼吸不全)
Author(s) 著 者	山内, 理香
Degree number 学位記番号	乙第 2799 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2014-12-18
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	乙第 2799 号	氏 名	山内 理香
<p>論文題名</p> <p>Respiratory insufficiency with preserved diaphragmatic function in amyotrophic lateral sclerosis 筋萎縮性側索硬化症（ALS）にみられる横隔膜機能が保持されたままの呼吸不全</p> <p>研究目的</p> <p>ALS は上位および下位運動ニューロンが進行性に脱落し全身の筋肉が萎縮する神経変性疾患であり，終末期には呼吸筋麻痺による呼吸不全が主な死因となる．近年，呼吸不全の予後を改善するために非侵襲的人工呼吸療法(NIV)の導入が試みられているが，NIV の最適な導入時期を決定するためのバイオマーカーは明らかになっていない．Pinto et al.は，横隔神経複合筋活動電位(DCMAP)の低下と低換気の相関を明らかにし，NIV 導入時期のバイオマーカーとして DCMAP を推奨している．すなわち，DCMAP の変化を経時的にモニターしながら NIV 導入時期を決定する方法である．しかしながら，実際には DCMAP が有意に低下することなく呼吸不全が進行する ALS 症例が存在し，これらの症例において NIV 導入の至適時期をどのように決定するべきかを検討した研究はない．</p> <p>本研究では，経時的に DCMAP を含む呼吸機能評価を行ない，既報のガイドラインから NIV 導入基準を設定した上で，NIV 導入までの前向き研究を行った．これによって，DCMAP が保たれたまま呼吸不全が進行する ALS 患者の臨床的特徴を明らかにし，適切な NIV の導入について考察することを研究目的とした．</p> <p>研究方法</p> <p>2006 年 10 月～2011 年 12 月の期間に改訂 El Escorial 基準で definite あるいは probable ALS を満たした 43 人の患者を対象とし，症例登録後約 6 ヶ月毎に後述の評価をしながら 2013 年 3 月まで前向き研究を行った．エンドポイントは NIV 導入時とし，NIV 導入時にも評価を行なった．評価項目は ALS 機能評価スケール (ALSFRS)，四肢筋力，DCMAP，% 努力性肺活量 (%FVC)，鼻腔吸気圧 (SNIP)，夜間経皮酸素濃度 (SpO₂)モニター，動脈血二酸化炭素分圧 (pCO₂)とした．</p> <p>NIV 導入基準の項目は諸学会のガイドラインから，1) 間欠的な呼吸困難の臨床症状の有無，2) 夜間の SpO₂ 90%以下が積算 1 分以上，3) SNIP 50cmH₂O 以下，4) %FVC 60%以下，5) pCO₂ 45torr 以上の 5 項目とし，臨床症状と検査結果を同等に扱い，臨床症状がなくても 1 項目以上基準を満たせば NIV 導入を検討した．</p> <p>統計学的解析では，初めに DCMAP と他の評価項目との相関について検討し，次に NIV 導入時の DCMAP から正常群（グループ A）と低下群（グループ B）に群分けし，ベースラインの 2 群の臨床的特徴を比較した．最後に，NIV 導入時の導入基準項目，臨床経過，</p>			

呼吸機能検査について群間比較を行った．NIV 導入時に DCMAP が低下していることと関連のある独立因子を同定するため多変量解析を行った．

研究成績

43例のDCMAPとtotal ALSFRS($R=-0.10$, $p=0.53$)やALSFRS bulbar subscore($R=-0.14$, $p=0.38$)との間に相関はないが、罹病期間($R=0.33$, $p=0.03$)、SNIP($R=0.47$, $p=0.004$)、%FVC($R=0.39$, $p=0.01$)、 pCO_2 ($R=-0.45$, $p=0.003$)とは強い相関が認められた．43例をNIV導入時のDCMAP $220\mu V$ (正常下限) で群分けすると、正常群 (グループA) は17人、低下群 (グループB) は26人となった．年齢、男女比、発症年齢、罹病期間、球症状、上下肢MMT、腱反射亢進、病的反射に関して、両群間で有意差は見られなかった．

NIV 導入基準項目を比較すると、呼吸困難 ($p=0.003$)、%FVC ($p=0.01$)、 pCO_2 ($p=0.0002$) がグループ A よりグループ B で頻度が高かったが、夜間低酸素 ($p=0.97$)と SNIP ($p=0.10$) はグループ間で有意差が認められなかった．また、NIV 導入時の臨床症状や検査項目を比較すると、罹病期間 ($p=0.25$)、total ALSFRS と ALSFRS bulbar subscore ($p=0.53/p=0.28$)にグループ間の有意差は見られなかったが、SNIP ($p=0.01$)、%FVC ($p=0.02$)、 pCO_2 ($p=0.001$)、DCMAP ($p<0.0001$)はグループ B で低下していた．

グループBにおいて、Spearmanの順位相関係数からDCMAPと相関が得られていた罹病期間、SNIP、FVC、 pCO_2 の中で、独立してNIV導入時のDCMAP低下と関連がある因子を検出するため多変量ロジスティック回帰分析を行なったが、独立因子と考えられたのは pCO_2 ($p=0.01$)のみであった．

考察

DCMAPは他の呼吸機能検査や罹病期間と相関し、ALSの呼吸機能評価に有用である．しかし、DCMAPは常にNIV導入のバイオマーカーとはならないことが示された．DCMAPが保たれSNIPが低下している患者では、横隔膜より傍脊柱筋や肋間筋、頸部筋群等の筋力が低下していることを反映していると考えられる．また、80%以上の患者でDCMAPの大きさに関わらず夜間低酸素が観察されており、日中に他の呼吸機能評価を実施しても必ずしもNIV導入の適応となる呼吸不全を検出できないことが明らかとなった．ALS患者における夜間低酸素の機序として、球麻痺の他、 CO_2 への換気応答に関わる呼吸中枢に異常が生じることが重要な機序なのではないかと考えられる．

結論

DCMAPは常にNIV導入のバイオマーカーとはならないため、DCMAPが保たれているALS患者でも常に呼吸不全の徴候を見逃さないように努めなければならない．特に、夜間低換気の徴候を早期に捉え、NIV導入に関するALS患者自身の意思決定を進める準備が必要である．

論文審査の要旨及び担当者

(平成 26 年 12 月 18 日授与)

報告番号	乙第 2799 号	氏 名	山内 理香
論文審査 担 当 者	主査 教授 下濱 俊		副査 教授 長峯 隆
	委員 教授 石合 純夫		委員 教授 高橋 弘毅

論文題名	<p>Respiratory insufficiency with preserved diaphragmatic function in amyotrophic lateral sclerosis (筋萎縮性側索硬化症(ALS)にみられる 横隔膜機能が保持されたままの呼吸不全)</p>
結果の要旨	
<p>横隔神経複合筋活動電位(DCMAP)が低下することなく呼吸不全が進行する筋萎縮性側索硬化症(ALS)症例が存在するが、これらの症例においてどのように呼吸不全を早期に捉え、非侵襲的人工呼吸療法(NIV)を導入すべきかを検討した研究はない。本研究では、ALS 患者を DCMAP が低下する群と保持される群に群分けし、呼吸機能を前向きに検討した。DCMAP は罹病期間、鼻腔吸気圧(SNIP)、%努力性肺活量(%FVC)、動脈血二酸化炭素分圧(pCO₂)と強い相関が認められたが、常に NIV 導入のバイオマーカーとはならないことが確認された。また、DCMAP が保たれる ALS 患者では夜間低酸素血症の出現が呼吸不全の検出に有用であることを明らかにした。ALS 患者における夜間低酸素血症の機序として、(1)横隔膜の筋力低下、(2)球麻痺による閉塞性無呼吸や分泌物貯留による気道狭窄の他、(3)呼吸中枢に異常が生じていることが示唆された。</p> <p>以上の研究成果により本論文は博士(医学)授与に値すると審査委員全員から評価された。</p>	